

Lehrstuhl und Abteilung für Urologie  
der Justus Liebig-Universität Gießen  
(Professor Dr. med. C. F. Rothauge)

---

**Die Beeinflussung der Nierenfunktion  
durch**

**Dipyridamol (PERSANTIN), Xanthinol-Nicotinat (COMPLAMIN)  
und 2,4,6-Trimorpholinopyrimido (5,4-d)-pyrimidin (RA 433)**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Hans-Jürgen Tuchan**  
aus Stift Tepl/Sudetenland

Gießen 1969







Lehrstuhl und Abteilung für Urologie  
der Justus Liebig-Universität Gießen  
(Professor Dr. med. C. F. Rothauge)

---

**Die Beeinflussung der Nierenfunktion  
durch  
Dipyridamol (PERSANTIN), Xanthinol-Nicotinat (COMPLAMIN)  
und 2,4,6-Trimorpholinopyrimido (5,4-d)-pyrimidin (RA 433)**

**Inaugural-Dissertation**  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von  
**Hans-Jürgen Tüchan**  
aus Stift Tepl/Sudetenland

Gießen 1969

Fakultät und Abteilung für Biologie  
der Johann Wolfgang-Universität Gießen  
(Präsident Dr. med. C. A. Rothemann)

Die Bedeutung der Nervenleitung

von

Dipl.-Chemiker (PERSANTIN), Karlsruher-Nachschol (COMPLAMIN)  
und 2,4,6-Trinitro-Phenyl- (2,4,6-Trinitrophenyl) (LA 433)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang-Universität Gießen



Abgelehnt von

Lehrer-Institut Gießen

am 20. April 1904

Gießen 1904

Dekan: Prof. Dr. E. Habermann

Referent: Prof. Dr. C.F. Rothauge

Correferent: Prof. Dr. E. Habermann

## INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I    EINLEITUNG                                                                | 1     |
| II   STRUKTUR UND WIRKUNG DER VERWENDETEN<br>PHARMAKA                          | 2     |
| 1. "PERSANTIN"                                                                 | 2     |
| 2. "COMPLAMIN"                                                                 | 3     |
| 3. "RA-433"                                                                    | 4     |
| III   METHODIK                                                                 | 6     |
| 1. Untersuchungsgang am Patienten                                              | 6     |
| 2. Quantitative Analyse von Inulin<br>und PAH                                  | 9     |
| 3. Grundlagen der Clearance-Berechnung                                         | 11    |
| IV   KRITIK DER METHODIK                                                       | 14    |
| V    ERGEBNISSE                                                                | 15    |
| 1. Clearanceuntersuchungen unter der<br>Einwirkung von "PERSANTIN"             | 15    |
| a) Die Beeinflussung der Diurese<br>durch "PERSANTIN"                          | 15    |
| b) Die Beeinflussung des Glomeru-<br>lumfiltrats durch "PERSANTIN"             | 18    |
| c) Die Beeinflussung der Nieren-<br>plasmadurchströmung durch "PER-<br>SANTIN" | 21    |
| d) Die Beeinflussung der Filtrati-<br>onsfraktion durch "PERSANTIN"            | 23    |

|                                                                          | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2. Clearanceuntersuchungen unter der<br>Einwirkung von "COMPLAMIN"       | 24    |
| a) Die Wirkung von "COMPLAMIN"<br>auf die Diurese                        | 24    |
| b) Die Wirkung von "COMPLAMIN"<br>auf das Glomerulumfiltrat              | 24    |
| c) Die Wirkung von "COMPLAMIN"<br>auf die Nierenplasmadurch-<br>strömung | 26    |
| 3. Clearanceuntersuchungen unter der<br>Einwirkung von "RA-433"          | 28    |
| VI DISKUSSION                                                            | 31    |
| VII ZUSAMMENFASSUNG                                                      | 33    |
| VIII LITERATURVERZEICHNIS                                                | 34    |
| IX ANHANG: Tabellen                                                      | 40    |

## I EINLEITUNG

Die ätiologischen Faktoren der Niereninsuffizienz sind vielfältig und entsprechend differenziert die Behandlungsmethoden.

Über therapeutische Erfolge bei mehreren Fällen von akutem Nierenversagen berichteten kürzlich P.KINCAID-SMITH, B.M.SAKER und K.F.FAIRLEY vom ROYAL MELBOURNE HOSPITAL. Sie gaben über einen längeren Zeitraum aufeinander folgend hohe Dosen von Heparin, Phenindion und 2,6-Bis(diäthanol-amino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)-pyrimidin (Dipyridamol; "PERSANTIN") und konnten damit eine Steigerung der Diurese mit Rückgang der harnpflichtigen Substanzen im Serum erreichen.

VOSS und Mitarbeiter haben bei ihren Untersuchungen über den Stoffwechsel der Niere nach Sauerstoffentzug eine signifikante Verbesserung des Energieeinsatzes in der Nierenrinde -gemessen am ATP- nach Prämedikation mit anorganischem Jod und Dipyridamol nachweisen können.

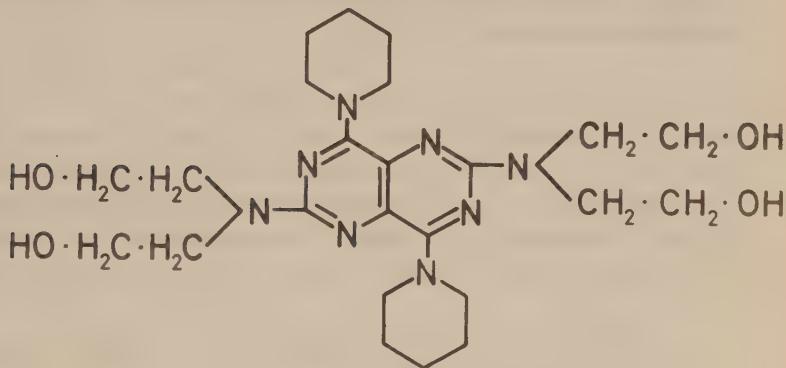
Diese Ergebnisse gaben die Anregung zur weiteren Untersuchung der Wirkung von Dipyridamol auf die Nierenfunktion.

In der vorliegenden Arbeit soll mit Hilfe der Inulin- und der Paraaminohippursäure-Clearance (PAH-Clearance) die Beeinflussung von Glomerulumfiltrat und Plasmadurchströmung der Niere durch Dipyridamol untersucht werden. Mit der gleichen Methodik wird die Wirkung des Hämokinators Xanthinol-nicotinat ("COMPLAMIN") und des Pyrimido-pyrimidin-Derivates 2,4,6-Trimorpholinopyrimido(5,4-d)pyrimidin ("RA-433") geprüft.

## II STRUKTUR UND WIRKUNG DER VERWENDETEN PHARMAKA

### 1. "PERSANTIN"

PERSANTIN - 2,6-Bis(diäthanolamino) -4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)-pyrimidin - ist eine Verbindung aus der Gruppe der Pyrimidopyrimidine. Es hat folgende Strukturformel:



Seine Hauptindikation ist die akute und chronische Coronarinsuffizienz.

Durch PERSANTIN kommt es zu einer erheblichen Steigerung der Coronardurchblutung, die auf Grund neuerer Untersuchungen auf einen spezifischen Angriff im Nucleotid-Stoffwechsel des Herzens zurückgeführt wird (BRETSCHNEIDER et al.). Nach GERLACH und Mitarbeitern ist der Effekt auf die Herzkranzgefäße durch Abbauehemmung und Kumulation des im Herzen entstehenden Adenosins bedingt.

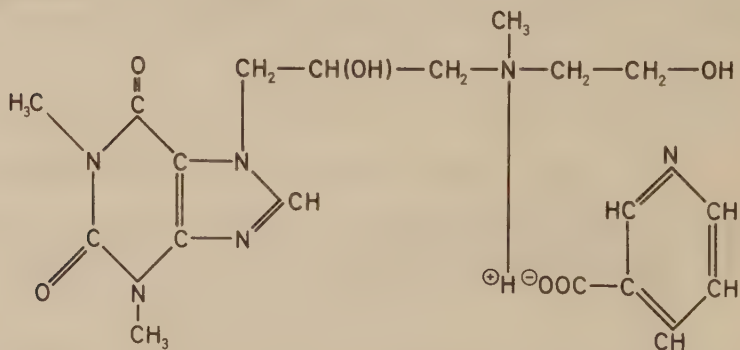
Über die Wirkung von PERSANTIN auf die Gefäße der Niere liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. HOCKERTS und BÖGELMANN konnten im Tierversuch eine Steigerung der Nierendurchblutung beobachten, welche allerdings nicht annähernd der Durchblutungserhöhung in den Coronarien entsprach.

Dagegen fanden BETZ und Mitarbeiter eine geringe Verminderung der renalen Durchblutung, die von ihnen als druckpassive Veränderung angesehen wird. Die gleichen Autoren bezweifeln die Wirksamkeit von "PERSANTIN" an den Nierengefäßen selbst.

Letzteres würde sich mit den Untersuchungen von GERLACH decken, nach denen der Abbau der energiereichen Phosphate in der Niere nicht über das Adenosin -durch dessen Beeinflussung ja die Wirkung des "PERSANTINS" zustandekommen soll-, sondern über das gefäÙunwirksame Inosin-Monophosphat erfolgt.

## 2. "COMPLAMIN"

"COMPLAMIN" ist ein Theophyllin-Derivat der Nikotinsäure. Die Strukturformel zeigt eine Verwandtschaft mit dem Adenosin:



FRANK und NASSE nehmen eine Anregung der Synthese von Diphospho-Pyridin- Nucleotid (DPN) unter "COMPLAMIN" an.

Eine Hauptwirkung von "COMPLAMIN" ist die Beeinflussung der Hämodynamik, wobei einmal ein positiv-inotroper Effekt mit Steigerung des Herzminutenvolumens, zum anderen eine Widerstandssenkung im peripheren Kreislauf mit Eröffnung der Endstrombahn nachgewiesen wurde (THIESEN und FISCHER; BACHMANN; HEIM und STORCK).

Als weitere Wirkungen von "COMPLAMIN" sind unter anderem eine Aktivierung der Fibrinolyse (FISCHBACHER, STAMM), eine Hemmung der Thrombocytenaggregation (SVEHLA und Mitarbeiter) sowie ein antiödematöser Effekt (REULEN und Mitarbeiter) bekannt.

Im Rahmen dieser Arbeit interessiert die Beeinflussung der N i e r e n f u n k t i o n durch "COMPLAMIN".

Unter dieser Fragestellung führte PAQUET Tierexperimente durch, bei denen er bei extrakorporaler Perfusion von Schweinenieren eine Senkung des Gefäßwiderstandes und eine früher einsetzende, stärkere Diurese unter "COMPLAMIN" beobachten konnte.

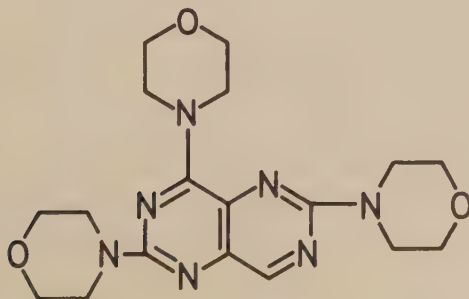
Dagegen ermittelte WEBER an Hunden und Katzen mit Hilfe der Wärmeleitsonde eine geringfügige Senkung der Nierenrindendurchblutung nach intravenöser Injektion des Medikamentes.

Allerdings sind die obigen Ergebnisse im Hinblick auf die außerordentlich verschiedenen Versuchsbedingungen kaum vergleichbar.

Bei klinischer Anwendung von "COMPLAMIN" in Fällen von Schwangerschafts-Nephropathien konnten MARZETTI und BEN-AGIANO eine Steigerung der Diurese mit Verminderung der Ödeme und Herabsetzung des diastolischen Blutdruckes feststellen. Für diesen Erfolg wurde eine erhöhte Nierendurchblutung sowie eine gesteigerte Fibrinolyse verantwortlich gemacht.

### 3. "RA-433" ( 2,4,6-Trimorpholinopyrimido(5,4-d)pyrimidin)

Wie "PERSANTIN" ist "RA-433" ein Pyrimidopyrimidin-Derivat mit folgender Strukturformel:



"RA - 433" unterscheidet sich von "PERSANTIN" durch eine weniger ausgeprägte Kreislaufwirksamkeit, ferner durch eine geringere Beeinflussung der Coronardurchblutung. Der Abbau von Adenosin wird kaum gehemmt, es kommt unter "RA - 433" nur zu geringfügiger Adenosinanreicherung im ischämischen Herzmuskel.

Eine wesentliche Wirkung des Medikamentes besteht in einer Hemmung der Thrombocytenaggregation, weiterhin in einem thrombolytischen Effekt.

Die Messung der N i e r e n d u r c h b l u t u n g am narkotisierten Hund zeigte einen dem Blutdruckabfall parallel verlaufenden Rückgang der Durchblutung.

---

"RA-433" befindet sich noch in klinischer Erprobung; die Angaben über diese Verbindung sind einem Exposé der Firma THOMAE entnommen und beruhen auf Untersuchungen der Firma.

### III METHODIK

#### 1. Untersuchungsgang am Patienten

Die Clearance-Bestimmungen wurden an insgesamt 26 Patienten durchgeführt. In vier Fällen konnten die Ergebnisse nicht berücksichtigt werden. Gründe dafür waren vorwiegend Katheterstörungen; bei einem Patienten traten heftige pektanginöse Beschwerden auf, so daß die Untersuchung vorzeitig abgebrochen werden mußte.

Von den auswertbaren Versuchen entfielen jeweils neun auf "COMPLAMIN" und "PERSANTIN". Weitere vier Clearance-Bestimmungen wurden mit "RA - 433" durchgeführt.

Als Voraussetzung für die Auswahl der Versuchspersonen galten normale Harnstoff- und Kreatinin-Werte im Serum; außerdem setzten wir im Hinblick auf die Reagibilität des Gefäßsystems ein zulässiges Höchstalter von 50 Jahren fest.

Die Untersuchungen erfolgten in den Morgenstunden am nüchternen Patienten. Zur Anregung der Diurese erhielten die Probanden eine halbe Stunde vor Infusionsbeginn 700 ml Tee. Um eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden, wurden Medikamente, welche entweder die renale Elimination von Inulin und PAM oder die quantitative Analyse dieser Substanzen beeinträchtigen können, 36 Stunden vor Versuchsbeginn abgesetzt.

Etwa 15 Minuten vor Beginn der Untersuchung erhielten die Probanden als Analgetikum 5 ccm Buscopan-Compositum intramuskulär. Bei Männern wurde gleichzeitig eine Harnröhrenanästhesie mit einem Xylocain-Gel angelegt. Der anschließend eingesetzte Blasenkatheter wurde so platziert, daß er mit der Spitze gerade eben in die Blase hineinragte, womit größere Volumenfehler durch mangelhafte Entleerung der Blase verringert werden.

Nach Abnahme von Blut und Urin zur Bestimmung der Leerwerte legten wir die Infusion an. Diese erfolgte mit dem Dauerinfusionsgerät Unita IIB der Firma BRAUN in Melsungen, welches eine gleichmäßige Zufuhr gewährleistet und einen konstanten Plasmaspiegel von Inulin und PAH ermöglicht. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 1 ml/ min.

Nun wurde die Inulin- und PAH-Clearance zunächst in drei Leerperioden bestimmt. Im Anschluß daran erfolgte die intravenöse Injektion des zu untersuchenden Medikamentes. Die Injektionsdauer erstreckte sich auf jeweils 10 Minuten. Zur Überprüfung der Kreislaufsituation wurden Blutdruck und Puls vor und nach der Injektion mehrfach kontrolliert.

Unmittelbar nach Beendigung der Injektion wurde die nächste Clearance-Periode angesetzt. Anfangs führten wir nach Applikation der betreffenden Medikamente noch drei Harnsammelperioden durch, später verlängerten wir die Beobachtungszeit auf vier Perioden, da sich bei den Versuchen mit "PERSANTIN" erhebliche Differenzen zwischen den Ergebnissen der einzelnen Perioden zeigten. Auf eine weitere Ausdehnung der Versuchsdauer mußte mit Rücksicht auf die Patienten verzichtet werden.

Zur Bestimmung der Inulin- und PAH-Clearance wurden folgende Reagenzien verwendet:

Zur Messung der effektiven Nierenplasmadurchströmung:  
wasserfreies, paraaminohippursaures Natrium, im Handel erhältlich als "NEPHROTEST" der Firma CASELLA.

Eine Ampulle zu 10 ml der 20 gewichtsprozentigen Lösung enthält 2,13 g aminohippursaures Natrium.

Zur Bestimmung des Glomerulumfiltrats:

pyrogenfreies Inulin, erhältlich als 10 %ige Lösung von der DEUTSCHEN LÄEVOSAN-GESELLSCHAFT, in Ampullen zu 50 ml.

Zusammensetzung der Infusionslösung:

100 ml Infusionslösung enthalten 3250 mg Inulin und 1200 mg PAH (nach ROTHAUGE). Als Verdünnungsmittel dient physiologische Kochsalzlösung.

Die zu prüfenden Medikamente - "PERSANTIN", "COMPLAMIN" und "RA - 433" - wurden intravenös in folgender Dosierung angewandt:

|              |                     |
|--------------|---------------------|
| "COMPLAMIN": | 5 Ampullen à 300 mg |
| "PERSANTIN": | 5 Ampullen à 10 mg  |
| "RA - 433":  | 5 Ampullen à 10 mg  |

## 2. Quantitative Analyse von Inulin und PAH

### Inulinbestimmung in Serum und Urin nach ROE, EPSTEIN und GOLDSTEIN

Das Prinzip der Methode beruht auf einer Furfurolbildung, die durch Hydrolisierung von Inulin beim Erhitzen mit starken Säuren zustande kommt. Zusammen mit Resorzin ergeben diese Furfurole dann einen roten Farbstoff, dessen Konzentration photometrisch bestimmt werden kann.

#### Reagenzien:

1. Resorzin - Thioharnstoff  
(0,1 g Resorzin und 0,25 g Thioharnstoff gelöst in Eisessig ad 100 ml)
2. 30 %ige HCL  
(5 Teile konzentrierte HCL und 1 Teil  $H_2O$ )
3. Zinksulfatlösung 10 %ig
4. 0,5 n NaOH

#### Ausführung:

Zur Enteiweißung wird 1 ml Serum zunächst mit 5 ml  $H_2O$  verdünnt, dann mit 2 ml 10 %-iger Zinksulfatlösung ( $ZnSO_4$ ) und 2 ml 0,5 n NaOH versetzt und gut geschüttelt. Nach 10 Minuten folgt das Abfiltrieren des Überstandes in ein Reagenzglas.

Zu 2 ml des Filtrats werden nun 1 ml Resorzin - Thioharnstoff und 7 ml 30 %-ige HCL gegeben, das Ganze wird geschüttelt und anschließend für 10 Minuten in ein Wasserbad von  $80^{\circ}C$  gebracht. Die Lösung wird nun für weitere 5 Minuten in kaltem Wasser abgekühlt. Jetzt kann im Elko-Photometer bei Filter S 53 die Extinktion abgelesen werden.

Gleichzeitig werden Leerwertbestimmungen der vor der Infusion abgenommenen Urin- und Plasmaproben durchgeführt.

Außerdem erfolgt die Bestimmung zweier Reagenzienleerwerte, wobei statt Serum und Urin Wasser verwendet wird.

Zur Angabe absoluter Konzentrationen ist die Anfertigung einer Eichkurve erforderlich, mit deren Hilfe die Umrechnung der Extinktionswerte in mg % geschieht.

Zur Bestimmung der Konzentration im Urin wird dieser zuvor im Verhältnis 1/500 verdünnt. Der weitere Arbeitsgang entspricht dem für die Serumbestimmung angegebenen.

#### Die Bestimmung von PAH im Serum und Urin nach BRATTON und MARSHALL

##### Prinzip:

Nach Enteiweißung des Serums wird mit Natriumnitrit eine Diazotierung der Aminogruppe von PAH erreicht und der Überschuß an Nitrat mit Aminosulfosäure entfernt. Nach Kupplung mit dem bromwasserstoffsäuren Salz des Äthyl-alpha-naphtylamins bildet sich ein roter Farbstoff.

##### Reagenzien:

1. Cadmiumsulfatreagenz  
(17,4 g  $3 \text{ CdSO}_4 \cdot 8 \text{ H}_2\text{O}$   
löst man in 84 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$   
und füllt mit  $\text{H}_2\text{O}$  auf 500 ml  
auf)
2. n NaOH
3. Natriumnitritlösung  
( $\text{NaNO}_2$ , 0,1%ig)
4. n HCl
5. 0,1 %ige bromwasserstoffsäure  
Äthyl-alpha-naphylamin-Lösung

### Durchführung:

Zur Enteiweißung wird 1 ml Serum mit 10 ml H<sub>2</sub>O verdünnt, dazu pipettiert man 3 ml Cadmiumsulfatlösung und 1 ml n NaOH in einen Erlenmeyer-Kolben. Nach gründlichem Durchschütteln wartet man 10 Minuten und filtriert den Überstand dann in ein Reagenzglas. 10 ml des Filtrates werden nun in einem 50 ml Erlenmeyer-Kolben mit 2 ml n HCl versetzt und 5 Minuten gut durchmischt. Danach wird 1 ml einer 0,1 %igen Natriumnitritlösung zugegeben und das Ganze wiederum gut geschüttelt. Nach weiteren 5 Minuten führt man 1 ml einer 0,5 %igen Aminosulfosaure zu, schüttelt erneut durch und gibt 5 Minuten später 1 ml bromwasserstoffsäure Äthyl-alpha-naphtylamin-Lösung hinzu. Nach 2 Stunden ist ein roter Farbstoff mit konstanter Farbtiefe entstanden. Die Extinktionen werden im Elko-Photometer bei Verwendung des Filters S 53 abgelesen. Für die Ermittlung der PAH-Konzentration im Urin verdünnt man diesen zuvor auf 1/1000.

Gleichzeitig werden wieder wie oben beschrieben Urin- und Plasmaleerwerte sowie Reagenzienleerwerte bestimmt und mit Hilfe einer Eichkurve die absoluten Konzentrationen errechnet.

### 3. Grundlagen der Clearance-Berechnung

Der Begriff der " C l e a r a n c e " wurde 1928 von VAN SLYKE geprägt und beruht auf der Überlegung, daß die absolute Menge einer Substanz, die im Harn ausgeschieden wird, zuvor ein Bestandteil des Plasmas gewesen sein muß. Unter der Voraussetzung einer vollständigen Elimination eines Stoffes während einer Nierenpassage gilt folgende Beziehung (VAN SLYKEsche Formel):

$$C \cdot P = V \cdot U \text{ oder } C = \frac{U \cdot V}{P}$$

C = Plasmavolumen in ml/min

V = Urinvolumen in ml/min

U = Konzentration des Stoffes im Urin in mg %

P = Konzentration des Stoffes im Plasma in mg %

Die Größe  $C$  wird als die  $C l e a r a n c e$  des Stoffes bezeichnet und ist definiert als das Plasmavolumen, das in der Zeiteinheit während einer Nierenpassage von einem Stoff befreit wird.

Wird nun dieser Stoff ausschließlich durch die Glomerula filtriert, ohne im Tubulusbereich sezerniert oder rückresorbiert zu werden, dann entspricht die Clearance dieses Stoffes dem Glomerulumfiltrat. Handelt es sich um eine Substanz, die sowohl glomerulär filtriert als auch tubulär sezerniert wird, so läßt sich unter der Voraussetzung einer vollständigen Elimination bei einer Nierenpassage die effektive Plasmadurchströmung der Niere messen.

Für die Bestimmung der Größe des  $G l o m e r u l u m - f i l t r a t e s$  fand SMITH in dem Inulin, einem hochmolekularen Polysaccharid, einen geeigneten Stoff.

Zur Ermittlung der effektiven  $P l a s m a d u r c h - s t r ö m u n g$  der Niere eignen sich Perabrodil und Paraamino-Hippursäure, die beide sowohl glomerulär filtriert als auch tubulär sezerniert und annähernd quantitativ ( etwa 92 % ) ausgeschieden werden. Auf Grund ihres einfacheren Nachweises wird jedoch letztere als Testsubstanz bevorzugt.

Die Berechnung der Clearance-Werte bei den nachfolgend geschilderten Versuchen erfolgte nach der allgemeinen

$$\text{Clearance-Formel} \quad C = \frac{U \cdot V}{P}$$

Mit Hilfe eines Nomogrammes (nach REIN-SCHNEIDER) wurden die Werte dann auf eine Körperoberfläche von  $1,73 \text{ m}^2$  umgerechnet.

Als Normalwerte gelten ( nach MÜLLER-SEIFFERT ):

für die Inulin-Clearance  $130 \pm 20 \text{ ml/min}$

für die PAH-Clearance  $650 \pm 150 \text{ ml/min}$

Als Filtrationsfraktion bezeichnet man den Quotienten aus Inulin- und PAH-Clearance.

$$FF = \frac{C_{\text{Inulin}}}{C_{\text{PAH}}}$$

Sie gibt den glomerulär abfiltrierten Plasmaanteil an.

Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden Mittelwert, mittlerer Fehler des Mittelwertes sowie die Standardabweichung mit Hilfe folgender Formeln bestimmt  
( nach FREUDENBERG ) :

Mittelwert:  $\bar{x} = \frac{S(x)}{n}$

S (x) = Summe aller Einzelwerte

n = Anzahl der Einzelwerte

$\bar{x}$  = arithmetisches Mittel

Standardabweichung:  $s = \sqrt{\frac{S(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$

Mittlerer Fehler

des Mittelwertes:  $s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$

Zur Errechnung von Signifikanzen benutzten wir den X - Test nach VAN DER WAERDEN und NIEVERGELT, der als parameterfreier Test den Vorteil hat, unabhängig von der Annahme einer Normalverteilung zu sein.

#### IV KRITIK DER METHODIK

Eine Grundforderung für die Ermittlung exakter Clearance-Ergebnisse ist eine strenge zeitliche Korrelation zwischen Plasma- und Urinkonzentration von Inulin und PAH.

Störungen des Harntransportes in den abführenden Harnwegen können dieses zeitliche Abhängigkeitsverhältnis beeinträchtigen und zu "Verspätungsfehlern" (DOST) führen.

Tubulär geschädigte Nieren erfüllen unter Umständen nicht mehr die Forderung nach einer vollständigen PAH-Elimination während einer Nierenpassage. In diesen Fällen kann es bereits bei Plasmaspiegeln unter 4 mg % zu mangelhafter PAH-Ausscheidung kommen, ein Vorgang, der auch als "Selbstdepression" der Clearance bezeichnet wird. Die PAH-Clearance entspricht dann nicht mehr dem effektiven Plasmastrom.

Weiterhin ist zu bedenken, daß eine Abhängigkeit der Clearance von extrarenalen Faktoren wie zum Beispiel vom Herzminutenvolumen besteht (MOKOTOFF, ROSS und LEITER). So kann auch der positiv inotrope Effekt eines Medikamentes zu einer Vergrößerung der Nierenplasmadurchströmung führen.

Ungenauigkeiten bei der Ermittlung der Clearance-Werte ergeben sich bekanntermaßen leichter bei eingeschränkter Diurese. Bei den hier vorgenommenen Untersuchungen kam es mehrfach durch Medikamentenwirkung zu starker Einschränkung des Harnminutenvolumens, so daß bei diesen Clearance-Werten mit einer größeren Fehlerbreite zu rechnen ist.

Schließlich darf bei Betrachtung der Ergebnisse nicht außer acht gelassen werden, daß diese durch Messung der Wirkung bestimmter Medikamente über einen kurzen Zeitraum gewonnen wurden und somit Rückschlüsse lediglich auf dieses Intervall ermöglichen.

## V ERGEBNISSE

### 1. Clearanceuntersuchungen unter der Einwirkung von "PERSANTIN"

Während der Injektion von "PERSANTIN" traten in allen Fällen ähnliche subjektive Erscheinungen auf. Die Patienten gaben Herzklopfen, Hitzegefühl, Kopfschmerzen, einige auch Übelkeit und Brechreiz an.

Die Puls- und Blutdruckwerte wurden vor und nach Gabe des Pharmakons mehrfach gemessen. Dabei zeigte sich ein durchschnittlicher Anstieg der Pulsfrequenz von 30 Schlägen/Min. sowie ein Absinken der diastolischen Blutdruckwerte um etwa 10 mm Hg unter Persantineinwirkung. Die systolischen Werte blieben weitgehend konstant.

#### a) Die Beeinflussung der Diurese durch "PERSANTIN"

Entsprechend der Formel  $C = \frac{U \cdot V}{P}$  besteht eine lineare Abhängigkeit der Clearance von der in der Zeiteinheit ausgeschiedenen Urinmenge.

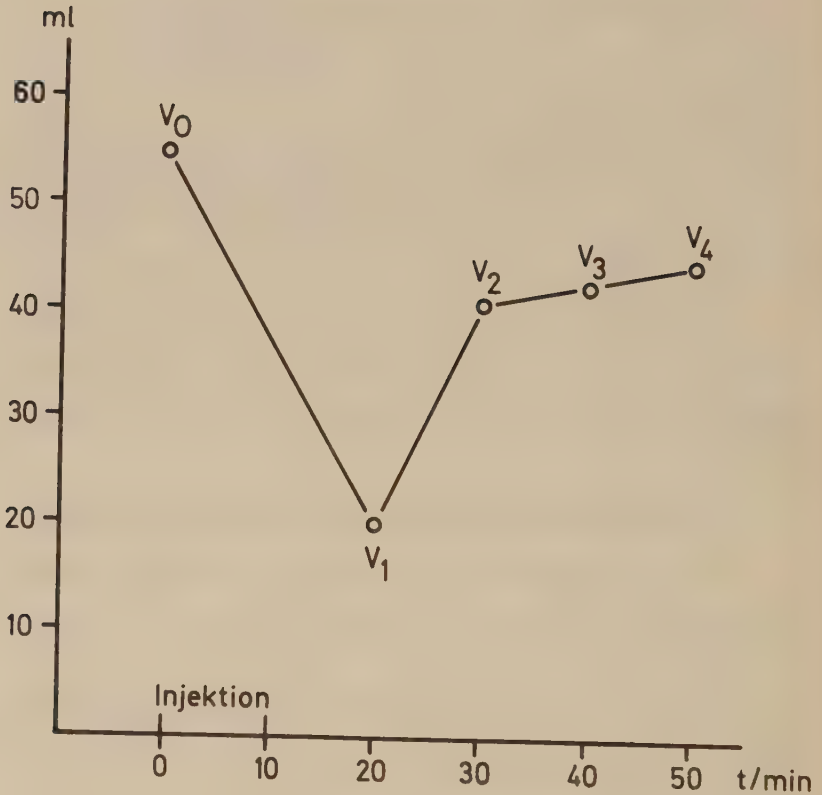
Die statistische Auswertung mit Hilfe des X-Testes erbrachte beim Vergleich der Mittelwerte ohne "PERSANTIN" mit den Werten der ersten Periode nach Persantininjektion eine s i g n i f i k a n t e V e r m i n d e r u n g d e s H a r n z e i t v o l u m e n s i n d e r e r s t e n P e r i o d e (einseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,5 %).

Die Veränderungen des Harnzeitvolumens sind aus nachfolgender Tabelle ersichtlich und werden anschließend in einer Kurve veranschaulicht.

Tabelle 1: Harnzeitvolumen unter Einwirkung von "PERSANTIN"  
( in ml/10 min )

| Fall<br>Nr.   | Mittelwerte<br>ohne<br>"PERSANTIN" | Werte nach Persantininjektion |           |           |            |
|---------------|------------------------------------|-------------------------------|-----------|-----------|------------|
|               | Vorperiode                         | 1.Periode                     | 2.Periode | 3.Periode | 4.Periode  |
| =====         |                                    |                               |           |           |            |
| 1             | 8,3                                | 3,5                           | 34,5      | 34,0      | -          |
| 2             | 108,5                              | 4,0                           | 36,0      | 87,0      | 91,0       |
| 3             | 41,5                               | 78,5                          | 78,0      | 52,0      | -          |
| 4             | 68,8                               | 23,0                          | 6,0       | 9,5       | 7,5        |
| 5             | 42,0                               | 11,0                          | 36,0      | 58,0      | -          |
| 6             | 79,0                               | 4,0                           | 31,0      | 53,0      | -          |
| 7             | 69,0                               | 3,0                           | 40,0      | 13,5      | 13,5       |
| 8             | 86,0                               | 41,0                          | 88,0      | 57,0      | 37,0       |
| 9             | 33,5                               | 6,0                           | 25,0      | 43,0      | 96,0       |
| =====         |                                    |                               |           |           |            |
| $\bar{x}$     | 54,5                               | 19,3                          | 41,6      | 45,3      | 49,0       |
| =====         |                                    |                               |           |           |            |
| $s_{\bar{x}}$ | $\pm 7,2$                          | $\pm 8,6$                     | $\pm 8,5$ | $\pm 8,0$ | $\pm 18,9$ |
| =====         |                                    |                               |           |           |            |
| s             | 33,7                               | 25,7                          | 25,6      | 23,9      | 42,1       |
| =====         |                                    |                               |           |           |            |

Abbildung 1: Beeinflussung der Diurese durch "PERSANTIN"  
( in ml/10 min )



$V_0$  = Volumenmittelwert ohne "PERSANTIN" ( 54,5 ± 7,2 )

$V_1$  = Volumenmittelwert in der 1. Periode nach Persantin-injektion ( 19,3 ± 8,6 )

$V_2$  = Volumenmittelwert in der 2. Periode nach Persantin-injektion ( 41,6 ± 8,5 )

$V_3$  = Volumenmittelwert in der 3. Periode nach Persantin-injektion ( 45,3 ± 8,0 )

$V_4$  = Volumenmittelwert in der 4. Periode nach Persantin-injektion ( 49,0 ± 18,9 )

b) Die Beeinflussung des Glomerulumfiltrats durch  
"PERSANTIN"

Die Inulin-Clearance als Maß für die Größe des Glomerulumfiltrats zeigte unter "PERSANTIN" zwar auffallende Veränderungen, welche sich jedoch n i c h t statistisch sichern ließen.

In der 1. Periode kam es in der Mehrzahl der Fälle, ausgenommen Fall Nr. 4, zu einer starken Verminderung der Clearance-Werte gegenüber den Mittelwerten der Vorperioden.

In der 2. Periode lagen die Werte im Mittel über den Ausgangswerten und näherten sich in der 3. Periode wieder den Leerwerten.

In der 4. Periode dagegen war das Glomerulumfiltrat kleiner als das vor Persantineinwirkung gemessene.

(Die Einzelergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt).

Insgesamt lagen, gemessen am Mittelwert, die ohne "PERSANTIN" errechneten Clearancegrößen über den nach Persantininjektion gefundenen Ergebnissen; der geringe Unterschied ist nicht signifikant.

ohne "PERSANTIN":

$$\bar{x} = 91,8 \quad (s_{\bar{x}} = \pm 6,4 \quad ; \quad s = 30,0)$$

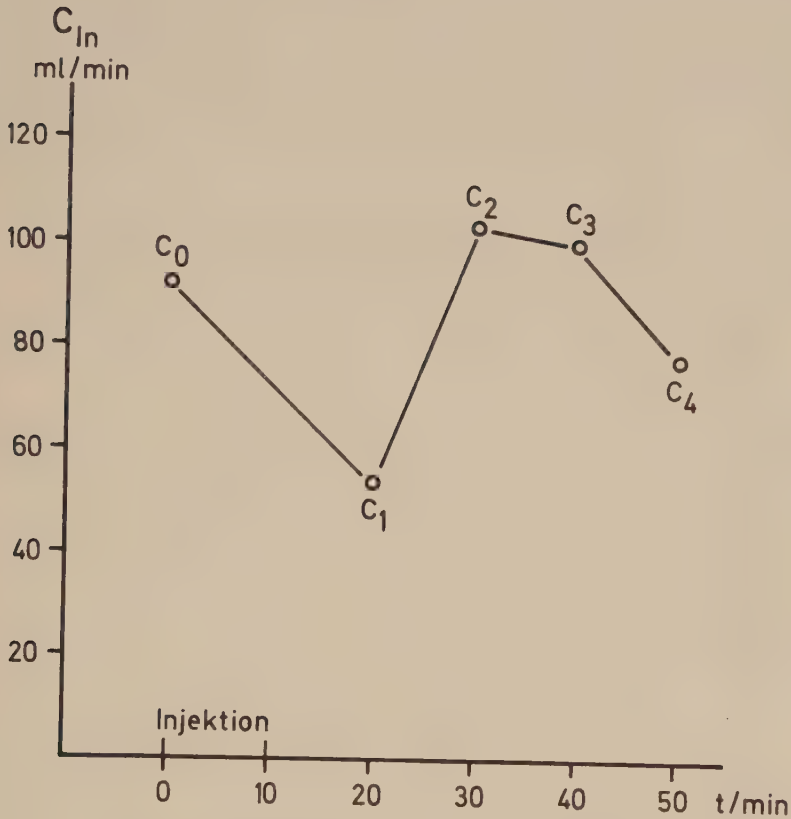
mit "PERSANTIN":

$$\bar{x} = 82,8 \quad (s_{\bar{x}} = \pm 9,0 \quad ; \quad s = 51,0)$$

Tabelle 2: Beeinflussung der Inulin-Clearance durch  
"PERSANTIN"

| Fall<br>Nr.   | Mittelwerte<br>ohne<br>"PERSANTIN" | Werte nach Persantininjektion |            |            |            |
|---------------|------------------------------------|-------------------------------|------------|------------|------------|
|               | Vorperiode                         | 1.Periode                     | 2.Periode  | 3.Periode  | 4.Periode  |
| 1             | 101                                | 23                            | 169        | 90         | -          |
| 2             | 120                                | 3                             | 97         | 137        | 117        |
| 3             | 59                                 | 96                            | 97         | 130        | -          |
| 4             | 133                                | 207                           | 83         | 156        | 89         |
| 5             | 121                                | 72                            | 157        | 121        | -          |
| 6             | 81                                 | 13                            | 114        | 113        | -          |
| 7             | 73                                 | 5                             | 41         | 39         | 30         |
| 8             | 41                                 | 51                            | 78         | 52         | 38         |
| 9             | 90                                 | 18                            | 89         | 60         | 66         |
| $\bar{x}$     | 91,8                               | 54,2                          | 102,8      | 99,8       | 68,0       |
| $s_{\bar{x}}$ | $\pm 6,4$                          | $\pm 21,9$                    | $\pm 13,2$ | $\pm 13,8$ | $\pm 16,2$ |
| s             | 30,0                               | 65,6                          | 39,6       | 41,4       | 36,0       |

Abbildung 2: Veränderung der Inulin-Clearance unter  
"PERSANTIN"



$C_0$  = Mittelwert der Vorperioden. ( 91,8 $\pm$  6,4)

$C_1$  = Mittelwert der 1.Periode unter "PERSANTIN" ( 54,2 $\pm$ 21,9)

$C_2$  = Mittelwert der 2.Periode unter "PERSANTIN" (102,8 $\pm$ 13,2)

$C_3$  = Mittelwert der 3.Periode unter "PERSANTIN" ( 99,8 $\pm$ 13,8)

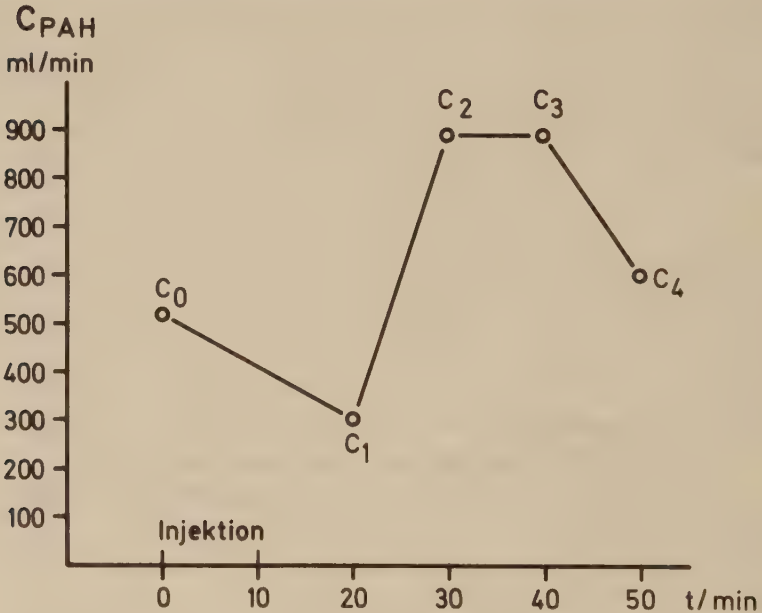
$C_4$  = Mittelwert der 4.Periode unter "PERSANTIN" ( 68,0 $\pm$ 16,2)

c) Die Beeinflussung der Nierenplasmadurchströmung durch  
"PERSANTIN"

Signifikante temporäre Verbesserungen der Nierenplasmadurchströmung durch "PERSANTIN" konnten durch Bestimmung der PAH-Clearance nachgewiesen werden (Abb. 3, Tabelle 3).

Zwar kam es in der 1. Periode -parallel zu den Veränderungen von Diurese und Glomerulumfiltrat- zu einem -nicht signifikanten- Rückgang des renalen Plasmadurchstroms, in der 2. und 3. Periode jedoch zu einer signifikanten Steigerung der Nierenplasmadurchströmung weit über die Ausgangswerte hinaus (einseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,5 %).

Abb. 3: Veränderung der PAH-Clearance unter "PERSANTIN"



$C_0$  = Mittelwert der Vorperioden (520,7  $\pm$  49,7)

$C_1$  = Mittelwert der 1. Periode unter "PERSANTIN" (309,5  $\pm$  90,8)

$C_2$  = Mittelwert der 2. Periode unter "PERSANTIN" (893,4  $\pm$  157,5)

$C_3$  = Mittelwert der 3. Periode unter "PERSANTIN" (897,6  $\pm$  159,4)

$C_4$  = Mittelwert der 4. Periode unter "PERSANTIN" (594,4  $\pm$  79,7)

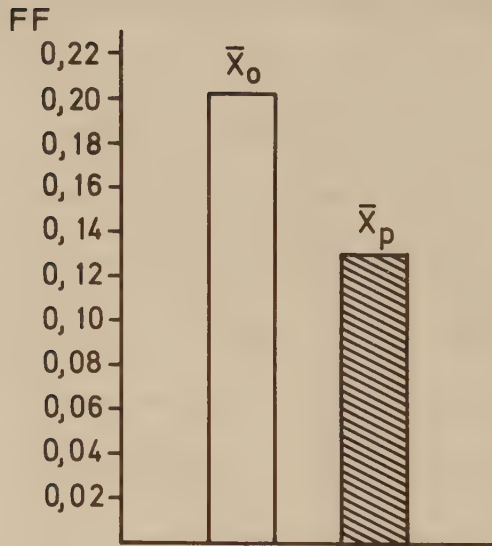
Tabelle 3: Beeinflussung der PAH-Clearance durch "PERSANTIN"

| Fall<br>Nr.   | Mittelwerte<br>ohne<br>"PERSANTIN" | Werte nach Persantininjektion |             |             |            |
|---------------|------------------------------------|-------------------------------|-------------|-------------|------------|
|               | Vorperiode                         | 1.Periode                     | 2.Periode   | 3.Periode   | 4.Periode  |
| =====         |                                    |                               |             |             |            |
| 1             | 867                                | 177                           | 1860        | 1790        | -          |
| 2             | 852                                | 25                            | 1015        | 1095        | 822        |
| 3             | 296                                | 665                           | 705         | 1265        | -          |
| 4             | 262                                | 688                           | 353         | 810         | 632        |
| 5             | 530                                | 455                           | 1230        | 765         | -          |
| 6             | 435                                | 67                            | 819         | 625         | -          |
| 7             | 558                                | 31                            | 298         | 612         | 580        |
| 8             | 241                                | 522                           | 745         | 464         | 324        |
| 9             | 596                                | 158                           | 1016        | 652         | 614        |
| =====         |                                    |                               |             |             |            |
| $\bar{x}$     | 520,7                              | 309,5                         | 893,4       | 897,6       | 594,4      |
| =====         |                                    |                               |             |             |            |
| $s_{\bar{x}}$ | $\pm 49,7$                         | $\pm 90,8$                    | $\pm 157,5$ | $\pm 139,4$ | $\pm 79,7$ |
| =====         |                                    |                               |             |             |            |
| $s$           | 251,3                              | 272,2                         | 472,6       | 418,3       | 178,1      |
| =====         |                                    |                               |             |             |            |

d) Die Beeinflussung der Filtrationsfraktion durch "PERSANTIN"

Unter Persantineinwirkung konnte eine signifikante Verminderung der Filtrationsfraktion -definiert als der Quotient von Inulin- und PAH-Clearance- errechnet werden. Die niedrigsten Werte fanden sich während der Perioden mit signifikant erhöhtem renalen Plasma-strom (einseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,5 %).

Abbildung 4: Vergleich der Filtrationsfraktionen ( FF )  
mit und ohne "PERSANTIN"



$\bar{x}_0$  = Mittelwert sämtlicher Filtrationsfraktionen ohne "PERSANTIN"  
( 0,203 ± 0,023;  
s = 0,109 )

$\bar{x}_p$  = Mittelwert sämtlicher Filtrationsfraktionen mit "PERSANTIN"  
( 0,132 ± 0,009;  
s = 0,049 )

## 2. Clearanceuntersuchungen unter der Einwirkung von "COMPLAMIN"

In der mit "COMPLAMIN" durchgeführten Versuchsreihe wurde das Präparat in einer Dosis von 1500 mg Hg innerhalb 10 Minuten intravenös verabfolgt. In der Mehrzahl der Fälle kam es zu den bekannten Nebenwirkungen wie Hitzegefühl, Flush und Prickeln in der Haut.

Die Blutdruckkontrolle erbrachte ein Absinken des systolischen sowie des diastolischen Druckes um maximal 20 mm Hg, die Pulskontrolle einen Anstieg um 20-30 Schläge/Minute.

### a) Die Wirkung von "COMPLAMIN" auf die Diurese

Die nach Applikation von "COMPLAMIN" ausgeschiedenen Harnvolumina zeigten gegenüber den Vergleichswerten einen kontinuierlichen Rückgang, der jedoch nicht signifikant war.

In der Tabelle 4 ist der Volumenmittelwert ohne "COMPLAMIN" den entsprechenden Werten für die einzelnen Perioden nach Complamingabe gegenübergestellt.

Tab. 4

| $V(\text{ml}/10\text{min})$<br>ohne<br>Complamin | $V(\text{ml}/10\text{min})$<br>nach Complamininjektion |           |           |           |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                                                  | 1.Periode                                              | 2.Periode | 3.Periode | 4.Periode |
| $\bar{x}$ 62,5                                   | 43,6                                                   | 39,1      | 35,8      | 34,1      |
| $s_{\bar{x}}$ $\pm$ 7,7                          | $\pm$ 6,2                                              | $\pm$ 6,9 | $\pm$ 7,3 | $\pm$ 8,6 |
| s 32,7                                           | 18,5                                                   | 20,8      | 20,6      | 24,4      |

### b) Die Wirkung von "COMPLAMIN" auf das Glomerulumfiltrat

Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse der Inulin-Clearance vor und nach Complamininjektion zeigten sich insgesamt nur geringfügige, nicht signifikante Änderungen.

Eine Steigerung der Werte konnte in drei Fällen beobachtet werden. Bei ebenfalls drei Patienten kam es dagegen zu einer Verminderung des Glomerulumfiltrats. Die übrigen Ergebnisse unterscheiden sich nur unbedeutend von den Ausgangswerten.

Tab. 5

Inulin-Clearance vor und nach Complamininjektion

| Fall<br>Nr.   | Mittelwerte<br>ohne<br>"COMPLAMIN" | Werte nach Complamininjektion |           |           |           |
|---------------|------------------------------------|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|               | Vorperiode                         | 1.Periode                     | 2.Periode | 3.Periode | 4.Periode |
| 1             | 55,0                               | 78                            | 82        | 64        | 71        |
| 2             | 55,5                               | 79                            | 74        | 100       | 78        |
| 3             | 63,0                               | 75                            | 69        | 68        | 66        |
| 4             | 69,0                               | 60                            | 75        | 76        | 76        |
| 5             | 27,5                               | 17                            | 13        | 23        | 28        |
| 6             | 58,5                               | 51                            | 49        | 40        | 34        |
| 7             | 33,5                               | 36                            | 42        | 59        | 54        |
| 8             | 48,0                               | 46                            | 30        | 52        | 45        |
| 9             | 106,0                              | 84                            | 67        | -         | -         |
| $\bar{x}$     | 57,3                               | 58,4                          | 55,7      | 60,3      | 56,5      |
| $s_{\bar{x}}$ | $\pm 5,5$                          | $\pm 7,6$                     | $\pm 7,8$ | $\pm 8,2$ | $\pm 6,8$ |
| s             | 23,5                               | 22,8                          | 23,5      | 23,2      | 19,3      |

Die Gegenüberstellung der aus der Gesamtheit der Einzelergebnisse errechneten Mittelwerte ergibt nahezu keine Differenz:

Inulinclearance ohne "COMPLAMIN"  $\bar{x} = 57,3 \pm 5,5$

Inulinclearance mit "COMPLAMIN"  $\bar{x} = 57,5 \pm 3,7$

c) Die Wirkung von "COMPLAMIN" auf die Nierenplasmadurchströmung

Gleichermaßen unbeeinflusst wie das Glomerulumfiltrat erwies sich auch die Nierenplasmadurchströmung.

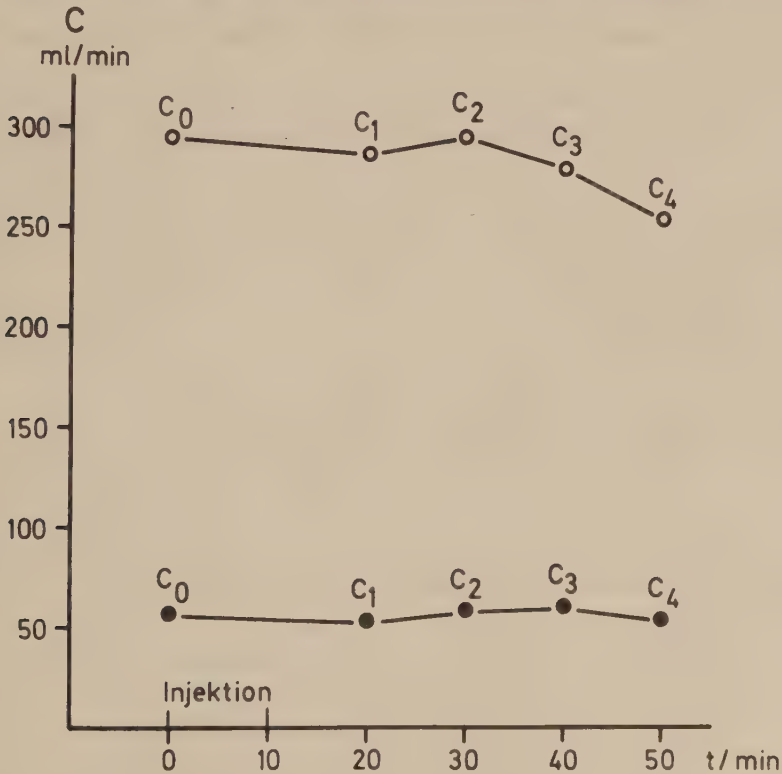
Zwar kam es bei den einzelnen Patienten zu unterschiedlichen Veränderungen unter Einwirkung von "COMPLAMIN", jedoch können diese nach der statistischen Auswertung als zufällig angesehen werden.

Der Mittelwert für sämtliche unter "COMPLAMIN" gemessenen Ergebnisse unterschied sich nur wenig  $v$  on dem der Vorperioden:

PAH-Clearance mit "COMPLAMIN"  $\bar{x} = 279,7 \pm 25,9$

PAH-Clearance ohne "COMPLAMIN"  $\bar{x} = 295,5 \pm 39,1$

Abbildung 5: PAH- und Inulin-Clearance unter "COMPLAMIN"



Die einzelnen Punkte der Kurven repräsentieren die in den Tabellen aufgeführten Mittelwerte. Die obere Kurve stellt die Werte der PAH-Clearance, die untere der Inulin-Clearance dar.

Tab. 6

Werte der PAH-Clearance vor und nach Complamininjektion

| Fall<br>Nr.   | Mittelwerte<br>ohne<br>"COMPLAMIN" | Werte nach Complamininjektion |            |            |            |
|---------------|------------------------------------|-------------------------------|------------|------------|------------|
|               | Vorperiode                         | 1.Periode                     | 2.Periode  | 3.Periode  | 4.Periode  |
| 1             | 184,3                              | 253                           | 292        | 239        | 259        |
| 2             | 282,5                              | 497                           | 404        | 470        | 352        |
| 3             | 570,0                              | 508                           | 456        | 467        | 382        |
| 4             | 307,0                              | 247                           | 286        | 284        | 311        |
| 5             | 175,0                              | 86                            | 110        | 93         | 133        |
| 6             | 173,0                              | 167                           | 158        | 137        | 120        |
| 7             | 265,0                              | 222                           | 248        | 357        | 333        |
| 8             | 136,0                              | 101                           | 113        | 178        | 138        |
| 9             | 566,5                              | 504                           | 604        | -          | -          |
| $\bar{x}$     | 295,5                              | 287,2                         | 296,8      | 278,1      | 253,5      |
| $s_{\bar{x}}$ | $\pm 39,2$                         | $\pm 57,3$                    | $\pm 55,5$ | $\pm 50,8$ | $\pm 47,3$ |
| s             | 166,1                              | 171,9                         | 166,5      | 143,7      | 107,9      |

Nach den oben beschriebenen Inulin- und PAH-Clearancewerten ist definitionsgemäß eine wesentliche Veränderung der Filtrationsfraktion unter "COMPLAMIN" ausgeschlossen.

Die Gegenüberstellung der Mittelwerte bestätigt dies:

Filtrationsfraktion vor Complamingabe  $\bar{x} = 0,214 \pm 0,023$ ;  
s = 0,099

Filtrationsfraktion nach Complamingabe  $\bar{x} = 0,228 \pm 0,015$   
s = 0,087

Die statistische Auswertung der Ergebnisse der Filtrationsraten erbrachte keinerlei signifikante Unterschiede.

( Einzelwerte s. Tabelle im Anhang )

### 3. Clearanceuntersuchungen unter der Einwirkung von "RA-433"

"RA-433" zeigte -gemessen an den Veränderungen von Blutdruck und Puls- eine wesentlich geringere Kreislaufwirkung als das strukturverwandte "PERSANTIN". Die systolischen wie auch die diastolischen Blutdruckwerte blieben im Mittel unverändert, die Steigerung der Pulsfrequenz lag zwischen 10-15 Schlägen/Minute.

Die subjektiven Erscheinungen waren geringfügig und beschränkten sich auf ein Wärmegefühl und ein leichtes Druckgefühl im Kopf.

Beim Vergleich der Harnzeitvolumina (s. Tabelle 7) überwiegt ein n i c h t signifikanter Rückgang der Diurese, die in einem Fall bis auf ein Zehntel des Ausgangswertes abgesunken ist (bei nahezu unverändertem Glomerulumfiltrat und einer um etwa ein Viertel verminderten Nierenplasmadurchströmung).

Davon abweichend wurde allerdings bei einem Patienten eine Verdreifachung der Ausscheidung festgestellt; in diesem Falle war auch die Nierenplasmadurchströmung mehr als verdoppelt, das Glomerulumfiltrat dagegen um etwa ein Drittel vermindert.

Bemerkenswert ist, daß der Rückgang der Diurese sich nicht wie bei "PERSANTIN" vorwiegend auf die 1. Periode beschränkte, sondern während der gesamten Versuchszeit zu beobachten war.

Gering war der Einfluß von "RA-433" auf das Glomerulumfiltrat. Lediglich in einem Fall sank die Inulin-Clearance um etwa ein Viertel ab. Die Unterschiede bei den anderen Patienten waren minimal, signifikante Differenzen liegen nicht vor.

Die Nierenplasmadurchströmung zeigte im Mittel einen Anstieg um etwa ein Fünftel. In einem Fall stieg die PAH-Clearance auf mehr als das Doppelte des Vergleichswertes an, in zwei Fällen ergab sich keine bemerkenswerte Differenz, bei einem Probanden ging die Nierenplasmadurchströmung um etwa ein Viertel zurück. Diese Unterschiede können jedoch nach der statistischen Auswertung als zufällig angesehen werden.

Die Filtrationsfraktion war unter "RA-433" durchschnittlich um ein Fünftel erniedrigt; auch diese Differenz ist nicht signifikant.

Die Tabelle auf der nächsten Seite (Tabelle 7) gibt eine Übersicht über Diurese, Glomerulumfiltrat, Nierenplasmadurchströmung und Filtrationsfraktion vor und nach Verabreichung von "RA-433".

In den vier oberen Fächern sind unter

A jeweils die Mittelwerte vor der Injektion des Medikamentes aufgeführt, unter

B die entsprechenden Mittelwerte danach.

Tabelle 7: Diurese, Glomerulumsfiltrat, Nierenplasmadurchströmung und Filtrationsrate vor (A) und nach (B) Injektion von "RA-432"

| Fall Nr.      | Harnvolumen /10 min. |           | Inulin-Clearance |           | PAH-Clearance |            | Filtrationsfraktion |             |
|---------------|----------------------|-----------|------------------|-----------|---------------|------------|---------------------|-------------|
|               | A                    | B         | A                | B         | A             | B          | A                   | B           |
| 1             | 7,3                  | 20,2      | 122,5            | 88,5      | 315,0         | 759,5      | 0,388               | 0,118       |
| 2             | 77,5                 | 40,2      | 63,0             | 70,8      | 337,0         | 347,5      | 0,186               | 0,204       |
| 3             | 114,0                | 11,4      | 91,5             | 99,8      | 565,0         | 438,8      | 0,156               | 0,226       |
| 4             | 96,5                 | 45,0      | 74,5             | 76,0      | 300,0         | 304,8      | 0,246               | 0,250       |
| $\bar{x}$     | 73,8                 | 29,2      | 87,9             | 83,8      | 364,3         | 462,6      | 0,244               | 0,198       |
| $s_{\bar{x}}$ | $\pm 16,0$           | $\pm 7,0$ | $\pm 9,3$        | $\pm 5,9$ | $\pm 44,4$    | $\pm 49,0$ | $\pm 0,035$         | $\pm 0,014$ |
| s             | 45,1                 | 19,7      | 26,4             | 23,6      | 125,5         | 196,1      | 0,098               | 0,057       |

## VI DISKUSSION

Während "COMPLAMIN" und "RA-433" keine statistisch zu sichernde Beeinflussung der Nierenfunktion bewirkten, ergaben sich unter Einfluß von "PERSANTIN" folgende signifikante Veränderungen:

- eine herabgesetzte Diurese in der 1. Periode
- eine Verbesserung der Nierenplasmadurchströmung in der 2. und 3. Periode
- eine Herabsetzung der Filtrationsfraktion in der 2., 3. und 4. Periode.

Weiterhin war eine, wenn auch nicht signifikante, erhebliche Verminderung der Inulin- und PAH-Clearance in der 1. Periode nach Persantininjektion zu beobachten.

Der Rückgang der Diurese in der 1. Periode kann als Folge einer durch "PERSANTIN" bedingten Vasokonstriktion in der Niere und damit einer zunächst verminderten Durchblutung gedeutet werden. Allerdings ließ sich der gleichzeitig registrierte Abfall der effektiven Plasmadurchströmung während des gleichen Zeitintervalls nicht statistisch sichern.

Führt man dennoch den Rückgang des Harnzeitvolumens in der 1. Periode auf eine Vasokonstriktion zurück, so wäre der nachgewiesene Anstieg der Nierenplasmadurchströmung in der 2. und 3. Periode als reaktive Mehrdurchblutung zu erklären. Darauf weist auch die signifikante Verminderung der Filtrationsfraktion hin.

Die vasokonstriktorische Wirkung könnte eine Erklärung in den Untersuchungen von BRETSCHNEIDER finden, der unter "PERSANTIN" eine Abbaubremmung der Adeninnucleotide und damit einen Anstau von Adenosin beobachtete, welches in der Niere -im Gegensatz zu seiner Wirkung am Herzen- konstriktorisch wirkt. Allerdings setzt diese Annahme voraus, daß der Abbau der Adeninnucleotide in der Niere nicht ausschließlich über das gefäßunwirksame Inosin-Monophosphat erfolgt.

Die signifikante Herabsetzung der Diurese könnte hingegen auch durch eine verstärkte tubuläre Wasserrückresorption infolge einer vermehrten energieverbrauchenden Natriumrückresorption gedeutet werden. Für diese Annahme liefern jedoch die vorliegenden Resultate aus methodischen Gründen keine Beweise. Hierzu sind gleichzeitige Untersuchungen des Natriums erforderlich.

Auch für die PAH-Clearance ist zu bedenken, daß diese von zwei Faktoren abhängt, nämlich einmal von der Durchblutung, zum anderen aber von aktiven, energieverbrauchenden, tubulären Sekretionsvorgängen. Für einen verbesserten tubulären Transport ergeben sich Hinweise aus den Untersuchungen von VOSS und Mitarbeitern, die unter "PERSANTIN" eine Anhebung des Energieniveaus in der Niere nachweisen konnten. Demnach könnte die in der 2. und 3. Periode beobachtete Erhöhung der PAH-Clearance auch Folge einer durch "PERSANTIN" verbesserten Energiebereitstellung sein.

Auch hier müssen weitere Untersuchungen über die maximale tubuläre Sekretion von PAH unter Einwirkung von "PERSANTIN" Aufschluß darüber geben, ob durch dieses Medikament eine Verbesserung des tubulären Stofftransportes möglich ist. Allerdings spricht die bei den Versuchen gemessene -wenn auch nicht statistisch sicherbare- Verminderung der Inulin- und PAH-Clearance in der 1. Periode eher für eine Veränderung der renalen Hämodynamik im oben genannten Sinne.

Die vorliegenden Untersuchungen haben bewiesen, daß eine Beeinflussung der Nierenfunktion durch "PERSANTIN" möglich ist, sie geben allerdings keine ausreichende Erklärung für die eingangs erwähnten Behandlungserfolge mit Dipyridamol bei Fällen von akutem Nierenversagen.

## VII ZUSAMMENFASSUNG

An 26 Patienten wurden Clearanceuntersuchungen unter Einwirkung von Dipyridamol ("PERSANTIN"), Xanthinol-Nicotinat ("COMPLAMIN") und 2,4,6-Trimorpholinopyrimido- (5,4-d)-pyrimidin ("RA-433") durchgeführt. Dabei wurden die Inulin- und die Paraaminohippursäure-Clearance vor und nach intravenöser Gabe der obengenannten Medikamente bestimmt. Die Beobachtungszeit nach Verabfolgung der Präparate erstreckte sich auf 4 Clearanceperioden von jeweils 10 Minuten Dauer.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1. Durch "COMPLAMIN" und "RA-433" kam es zu keinen signifikanten Änderungen von Glomerulumfiltrat und Nierenplasmadurchströmung.
2. Unter Einwirkung von "PERSANTIN" ließen sich statistisch zu sichernde Effekte nachweisen, und zwar:
  - a) eine Einschränkung der Diurese in der 1. Periode
  - b) eine Erhöhung der <sup>effektiven</sup> Nierenplasmadurchströmung in der 2. und 3. Periode
  - c) eine Verminderung der Filtrationsfraktion in der 2., 3. und 4. Periode.

Für die signifikanten Veränderungen unter "PERSANTIN" wurde als wahrscheinliche Ursache eine Beeinflussung der intrarenalen Hämodynamik angesehen. Weiterhin wurde als Hypothese ein verbesserter tubulärer Transport infolge einer vermehrten Energiebereitstellung durch "PERSANTIN" diskutiert.

VIII LITERATURVERZEICHNIS

BACHMANN, K.: Med. Klin., 60, 1413 (1965)

BETZ, E., D.BRAASCH und H.HENSEL: Verh. dtsh. Ges.  
Kreislaufforsch. 27, 321-326

BETZ, E., D.BRAASCH und H.HENSEL: Arzneim.-Forsch.  
11, 333-336 (1961)

BRATTON, A.C. and E.K.MARSHALL: J. biol. Chem.  
128: 537 (1939)

BRETSCHNEIDER, M.J.: 4. Freiburger Colloquium 1963  
Banaschewski, München-Gräfelding  
S. 104-125 (1964)

DOST, F.H.: Klin. Wschr. 27, 257 (1949)

DOST, F.H.: Dtsch. med. Wschr. 87, 1833 (1962)

FISCHBACHER, W.: Therap. Umschau 18, 542 (1961)

FRANK, S. und H. NASSE: Med. Welt, S. 96 (1961)

FRANK, S. und R.KENDE: Moderne Diagnose und Therapie  
in der Angiologie, 2. Aufl. (1965),  
Herausgeber: Fa. Johann A. Wülfing, Düsseldorf

FREUDENBERG, K.: Grundriß der medizinischen Statistik  
Schattauer Verlag, Stuttgart, 1962

GERLACH, E. und B.DEUTICKE: Arzneim. Forsch. 13, 48 (1963)

- HASHIMOTO, K., S.KUMAKURA and I.TANEMURA: Drug. Res.  
(Arzneim.-Forsch.) 14, 1252-1254 (1964)
- HEIM, E. und H.STORCK: Ther. Umsch. (Bern) 18, 474 (1961)
- HOCKERTS, Th. und G.BÖGELMANN: Arzneimittel.-Forsch. 9,  
47-49 (1959)
- KINCAID-SMITH, P., B.M.SAKER and K.F.FAIRLEY:  
Lancet, 28, 1360 (1968)
- MARZETTI, L. e. G.BENAGIANO: Quad. Clin. ostet. ginec.  
66, 429 (1964)
- MÜLLER-SEIFFERT: Taschenbuch der Medizinisch-Klinischen  
Diagnostik, 69. Aufl. (1966)  
Verlag J.F. Bergmann, München
- MOKOTOFF, R., G.ROSS and L.LEITER: J. clin. Invest  
27: 1 (1948)
- PAQUET, K.J.: Arzneimittel.-Forsch. 16, 570-571 (1966)
- REULEN, H.J., H.F.HOFMANN und A.BAETHMANN: Ztschr. f.d.  
ges. exp. Med. 138, 246 (1964 )
- ROE, J.H., J.H.EPSTEIN and N.P.GOLDSTEIN:  
J. Biol. Chem. 178, 839 (1949)
- REIN, H. und M.SCHNEIDER: Physiologie des Menschen  
13./14. Aufl., S. 211 (1960)
- ROTHAUGE, C.F.: Die seitengeschiedenen, quantitative Nieren-  
funktionsprüfung  
Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg, (1967)

ROTHAUGE, C.F. und G.MENSE: Z. Urol. 52, 89 (1959)

SARRE, H.: Nierenkrankheiten

Georg Thieme, Stuttgart (1957)

SMITH, H.W.: The physiologie of the kidney

New York (1937)

SMITH, H.W.: The kidney, structure and function in health  
an disease

Oxford University Press. New York (1951)

SPERLING, M.: Münch. Med. Wschr. 104, 1273 (1962)

STAMM, W.: Arzneimittelforsch. 12, 679 (1962)

STORCK, H.F., F.OTT und M.KONZELMANN: Schweiz. Med.

Wschr. 92, 795 (1962)

SVEHLA, c., et al.: zit. nach Documenta Angiologica 1 der  
Fa. Wulfig in Düsseldorf

THIESEN, J. und Th.FISCHER: Die Medizinische S. 1427 (1959)

VAN SLYKE, D.D., A.HILLER and B.MILLER:

Amer. J. Physiol. 113: 611 (1935)

VAN DER WAERDEN, B.L., und E.NIEVERGELT:

Tafeln zum Vergleich zweier Stichproben  
mittels X-Test und Zeichentest

Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956)

VOSS, R. und H.R.SCHOEN: Thoraxchirurgie 13, 29 (1965)

VOSS, R.: Experimentelle Untersuchung des Stoffwechsels  
der ischaemischen Niere und seine Bedeu-  
tung für die Nierentransplantation  
Habilitationsschrift, Gießen 1969

WEBER, H.: Inauguraldiss. Marburg 1965, zit. nach PAQUET

IX ANHANG: Tabellen

Tabelle 8: Herzzeitvolumina vor und nach Injektion von "PERSANTIN" (ml / 10 min)

| Fall Nr.                             | Werte ohne "PERSANTIN" |     |      |      |    |     |      |    |      |
|--------------------------------------|------------------------|-----|------|------|----|-----|------|----|------|
|                                      | 1                      | 2   | 3    | 4    | 5  | 6   | 7    | 8  | 9    |
| 1. Periode                           | 8,0                    | 100 | 23   | 69   | 16 | 100 | 58   | 86 | 35   |
| 2. Periode                           | 7,0                    | 117 | 26,5 | 68,5 | 38 | 90  | 80   |    | 32   |
| 3. Periode                           | 10,0                   |     | 33,5 |      | 72 | 47  |      |    |      |
| 4. Periode                           |                        |     | 83,5 |      |    |     |      |    |      |
| Werte nach Injektion von "PERSANTIN" |                        |     |      |      |    |     |      |    |      |
| 1. Periode                           | 3,5                    | 4   | 78,5 | 23   | 11 | 4   | 3    | 41 | 6    |
| 2. Periode                           | 34,5                   | 36  | 78   | 6    | 36 | 31  | 40   | 88 | 25   |
| 3. Periode                           | 34                     | 87  | 52   | 9,5  | 58 | 53  | 13,5 | 57 | 43,5 |
| 4. Periode                           |                        | 91  |      | 7,5  |    |     | 13,5 | 37 | 96   |

Tabelle 9: Inulin-Clearance vor und nach Injektion von "PERSANTIN" (ml/min)

Werte ohne "PERSANTIN"

| Fall Nr.   | 1   | 2   | 3  | 4   | 5   | 6  | 7  | 8  | 9  |
|------------|-----|-----|----|-----|-----|----|----|----|----|
| 1. Periode | 120 | 119 | 54 | 138 | 128 | 95 | 70 | 41 | 94 |
| 2. Periode | 92  | 121 | 42 | 128 | 123 | 84 | 76 |    | 86 |
| 3. Periode | 91  |     | 43 |     | 111 | 65 |    |    |    |
| 4. Periode |     |     | 99 |     |     |    |    |    |    |

Werte nach Injektion von "PERSANTIN"

|            |     |     |     |     |     |     |    |    |    |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| 1. Periode | 23  | 3   | 96  | 207 | 72  | 13  | 5  | 51 | 18 |
| 2. Periode | 169 | 97  | 97  | 83  | 157 | 114 | 41 | 78 | 89 |
| 3. Periode | 90  | 137 | 130 | 156 | 121 | 113 | 39 | 52 | 60 |
| 4. Periode |     | 147 |     | 89  |     |     | 30 | 38 | 66 |

Tabelle 10: PAH-Clearance vor und nach Injektion von "PERSANTIN" (ml/min)

| Werte ohne "PERSANTIN"               |      |      |      |     |      |     |     |     |      |
|--------------------------------------|------|------|------|-----|------|-----|-----|-----|------|
| Fall Nr.                             | 1    | 2    | 3    | 4   | 5    | 6   | 7   | 8   | 9    |
| 1. Periode                           | 996  | 830  | 398  | 264 | 620  | 530 | 485 | 241 | 600  |
| 2. Periode                           | 825  | 874  | 276  | 260 | 575  | 418 | 630 |     | 592  |
| 3. Periode                           | 779  |      | 158  |     | 397  | 358 |     |     |      |
| 4. Periode                           |      |      | 350  |     |      |     |     |     |      |
| Werte nach Injektion von "PERSANTIN" |      |      |      |     |      |     |     |     |      |
| 1. Periode                           | 177  | 25   | 665  | 688 | 543  | 67  | 31  | 522 | 158  |
| 2. Periode                           | 1860 | 1015 | 705  | 353 | 1230 | 819 | 298 | 745 | 1016 |
| 3. Periode                           | 1790 | 1095 | 1265 | 810 | 765  | 625 | 612 | 464 | 652  |
| 4. Periode                           |      | 822  |      | 632 |      |     | 580 | 324 | 614  |

Tabelle 11: Filtrationsraten vor und nach Injektion von "PERSANTIN"

Werte ohne "PERSANTIN"

| Fall Nr.   | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1. Periode | 0,121 | 0,144 | 0,136 | 0,522 | 0,206 | 0,179 | 0,144 | 0,170 | 0,156 |
| 2. Periode | 0,110 | 0,138 | 0,152 | 0,492 | 0,214 | 0,201 | 0,120 |       | 0,145 |
| 3. Periode | 0,116 |       | 0,272 |       | 0,280 | 0,182 |       |       |       |
| 4. Periode |       |       | 0,283 |       |       |       |       |       |       |

Werte nach Injektion von "PERSANTIN"

|            |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1. Periode | 0,129 | 0,120 | 0,144 | 0,299 | 0,159 | 0,194 | 0,162 | 0,100 | 0,122 |
| 2. Periode | 0,096 | 0,094 | 0,138 | 0,234 | 0,128 | 0,139 | 0,137 | 0,104 | 0,988 |
| 3. Periode | 0,050 | 0,125 | 0,102 | 0,192 | 0,158 | 0,181 | 0,064 | 0,112 | 0,092 |
| 4. Periode |       | 0,142 |       | 0,141 |       |       | 0,052 | 0,118 | 0,107 |

Tabelle 12: Harnzeitvolumina vor und nach "COMPLAMIN-Injektion (ml/10 min)

Werte ohne "COMPLAMIN"

| Fall Nr.   | 1    | 2  | 3   | 4    | 5  | 6  | 7   | 8  | 9  |
|------------|------|----|-----|------|----|----|-----|----|----|
| 1. Periode | 23,5 | 30 | 146 | 66,5 | 66 | 50 | 105 | 88 | 28 |
| 2. Periode | 32   | 18 | 42  | 64   | 92 | 64 | 78  | 78 | 54 |

Werte nach Injektion von "COMPLAMIN"

|            |    |    |      |      |    |      |    |      |      |
|------------|----|----|------|------|----|------|----|------|------|
| 1. Periode | 43 | 16 | 33   | 59   | 39 | 62   | 22 | 72   | 46   |
| 2. Periode | 71 | 13 | 38   | 54   | 32 | 58,5 | 8  | 48,5 | 29,5 |
| 3. Periode | 65 | 18 | 44   | 53   | 12 | 32   | 11 | 51,5 |      |
| 4. Periode | 75 | 20 | 28,5 | 63,5 | 11 | 18   | 12 | 45   |      |

Tabelle 13: Glomerulumsfiltrat vor und nach "COMPLAMIN"-Injektion (ml/min)

Werte ohne "COMPLAMIN"

| Fall Nr.   | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9   |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 1. Periode | 49 | 55 | 74 | 72 | 24 | 53 | 35 | 50 | 123 |
| 2. Periode | 61 | 56 | 52 | 66 | 31 | 64 | 32 | 46 | 89  |

Werte nach Injektion von "COMPLAMIN"

|            |    |     |    |    |    |    |    |    |    |
|------------|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1. Periode | 78 | 79  | 75 | 60 | 17 | 51 | 36 | 46 | 84 |
| 2. Periode | 82 | 74  | 69 | 75 | 13 | 49 | 42 | 30 | 67 |
| 3. Periode | 64 | 100 | 68 | 76 | 23 | 40 | 59 | 52 |    |
| 4. Periode | 71 | 78  | 66 | 76 | 28 | 34 | 54 | 45 |    |

Tabelle 14: PAH-Clearance vor und nach Injektion von "COMPLAMIN" (ml/min)

| Werte ohne "COMPLAMIN"               |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Fall Nr.                             | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   |
| 1. Periode                           | 162 | 268 | 678 | 337 | 161 | 167 | 282 | 145 | 624 |
| 2. Periode                           | 207 | 297 | 462 | 277 | 189 | 179 | 248 | 127 | 509 |
| Werte nach Injektion von "COMPLAMIN" |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 1. Periode                           | 253 | 497 | 508 | 247 | 86  | 167 | 222 | 101 | 504 |
| 2. Periode                           | 292 | 404 | 456 | 286 | 110 | 158 | 248 | 113 | 604 |
| 3. Periode                           | 239 | 470 | 467 | 284 | 93  | 137 | 357 | 178 |     |
| 4. Periode                           | 259 | 352 | 382 | 311 | 133 | 120 | 333 | 138 |     |

Tabelle 15: Filtrationsraten vor und nach Injektion von "COMPLAMIN"

| Werte ohne "COMPLAMIN"               |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Fall Nr.                             | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     |
| 1. Periode                           | 0,302 | 0,205 | 0,109 | 0,213 | 0,149 | 0,317 | 0,124 | 0,344 | 0,197 |
| 2. Periode                           | 0,295 | 0,188 | 0,112 | 0,238 | 0,164 | 0,357 | 0,129 | 0,362 | 0,174 |
| Werte nach Injektion von "COMPLAMIN" |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 1. Periode                           | 0,308 | 0,159 | 0,148 | 0,243 | 0,188 | 0,305 | 0,162 | 0,455 | 0,166 |
| 2. Periode                           | 0,281 | 0,183 | 0,148 | 0,262 | 0,118 | 0,310 | 0,169 | 0,261 | 0,111 |
| 3. Periode                           | 0,267 | 0,212 | 0,145 | 0,267 | 0,247 | 0,291 | 0,165 | 0,292 |       |
| 4. Periode                           | 0,274 | 0,222 | 0,173 | 0,244 | 0,211 | 0,283 | 0,162 | 0,326 |       |

Tabelle 16: Harnzeitvolumina vor und nach Injektion von "RA-433"

Werte ohne "RA-433"

| Fall Nr.   | 1   | 2  | 3   | 4   |
|------------|-----|----|-----|-----|
| 1. Periode | 8   | 78 | 107 | 75  |
| 2. Periode | 6,5 | 77 | 121 | 118 |

Werte nach Injektion von "RA-433"

|            |    |    |      |    |
|------------|----|----|------|----|
| 1. Periode | 12 | 60 | 11   | 50 |
| 2. Periode | 10 | 57 | 10   | 35 |
| 3. Periode | 21 | 26 | 12   | 38 |
| 4. Periode | 38 | 18 | 12,5 | 57 |

Tabelle 17: Glomerulumfiltrat vor und nach Injektion von "RA-433"

Werte ohne "RA-433"

| Fall Nr.   | 1   | 2    | 3    | 4    |
|------------|-----|------|------|------|
| 1. Periode | 133 | 63,7 | 90   | 92,2 |
| 2. Periode | 112 | 61,8 | 92,5 | 56,9 |

Werte nach Injektion von "RA-433"

|            |      |      |       |      |
|------------|------|------|-------|------|
| 1. Periode | 143  | 73,4 | 85,1  | 73   |
| 2. Periode | 71,2 | 68,7 | 78,7  | 73,5 |
| 3. Periode | 86,2 | 58   | 127   | 75,3 |
| 4. Periode | 53,7 | 83,3 | 107,5 | 82   |

Tabelle 18: PAH-Clearance vor und nach Injektion von "RA-433"

Werte ohne "RA-433"

| Fall Nr.   | 1   | 2   | 3   | 4   |
|------------|-----|-----|-----|-----|
| 1. Periode | 323 | 342 | 588 | 324 |
| 2. Periode | 307 | 332 | 582 | 276 |

Werte nach Injektion von "RA-433"

|            |     |     |     |     |
|------------|-----|-----|-----|-----|
| 1. Periode | 838 | 380 | 406 | 285 |
| 2. Periode | 604 | 364 | 354 | 292 |
| 3. Periode | 864 | 278 | 543 | 306 |
| 4. Periode | 732 | 368 | 452 | 336 |

Tabelle 19: Filtrationsfraktion vor und nach Injektion  
von "RA-433"

Werte ohne "RA-433"

| Fall Nr.   | 1     | 2     | 3     | 4     |
|------------|-------|-------|-------|-------|
| 1. Periode | 0,411 | 0,186 | 0,153 | 0,284 |
| 2. Periode | 0,365 | 0,186 | 0,158 | 0,207 |

Werte nach Injektion von "RA-433"

|            |       |       |       |       |
|------------|-------|-------|-------|-------|
| 1. Periode | 0,157 | 0,193 | 0,210 | 0,256 |
| 2. Periode | 0,118 | 0,188 | 0,222 | 0,257 |
| 3. Periode | 0,099 | 0,208 | 0,233 | 0,247 |
| 4. Periode | 0,073 | 0,226 | 0,237 | 0,244 |

Herrn Professor Dr.med. Rothauge und Herrn Priv.-Doz. Dr.med. Voss danke ich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Professor Dr.med. Bettge und Herrn Professor Dr.med. Schütterle für die erhaltenen Anregungen.

Bei Frau Räker und Fräulein Speck bedanke ich mich für die durchgeführten Laborarbeiten.

## LEBENS LAUF

Am 4. August 1942 wurde ich als Sohn des Arztes Dr.med. Josef Tuchan und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Hübner, in Stift Tepl, Sudetenland, geboren. Seit 1946 sind wir in Hessen ansässig.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Dutenhofen, anschließend die Liebigschule in Gießen, wo ich im Februar 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1962 an der Universität Gießen. Nach bestandenen Vorphysikum im April 1963 setzte ich mein Studium an der Universität Würzburg fort. Hier legte ich im Mai 1965 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach dem ersten klinischen Semester in Würzburg war ich an der Universität Innsbruck immatrikuliert. Vom dritten klinischen Semester bis zum Abschluß des Studiums besuchte ich die Universität Marburg, wo ich am 23. Juli 1968 die ärztliche Prüfung bestand.

Seit dem 1. September 1968 bin ich in Gießen als Medizinalassistent tätig.

# VERZEICHNIS

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Werke sind in der Bibliothek der Universität Gießen vorhanden. Die Werke sind nach der Zeit ihrer Entstehung geordnet. Die Werke, die in der Bibliothek der Universität Gießen vorhanden sind, sind mit einem Sternchen (\*) gekennzeichnet. Die Werke, die in der Bibliothek der Universität Gießen nicht vorhanden sind, sind mit einem Kreis (\*) gekennzeichnet.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Werke sind in der Bibliothek der Universität Gießen vorhanden. Die Werke sind nach der Zeit ihrer Entstehung geordnet. Die Werke, die in der Bibliothek der Universität Gießen vorhanden sind, sind mit einem Sternchen (\*) gekennzeichnet. Die Werke, die in der Bibliothek der Universität Gießen nicht vorhanden sind, sind mit einem Kreis (\*) gekennzeichnet.



